

尖锐湿疣的最新治疗进展

邵雪杰,谷朝霞

(牡丹江医学院附属红旗医院,黑龙江 牡丹江 157011)

摘要: 尖锐湿疣(CA)是由人类乳头瘤病毒(HPV)感染导致的,常出现在肛门外和生殖器官,主要经过性交传播。目前,CA治疗的要点是局部除去疣体,协同抗病毒,增加免疫功能药物。治疗的方案包括:物理疗法、外用药、系统药物等医学治疗手段。由于CA的高复发性,清除潜伏感染尤为重要。

关键词: 尖锐湿疣;治疗

中图分类号: R259 **文献标识码:** B **文章编号:** 1001-7550(2019)04-0101-03

尖锐湿疣是最常见的性传播疾病,在国外性传播疾病的发生率排名第二。2002年中国报告的发病率为12.94/100000,主要发生在年轻、性活跃的个体^[1]。外生殖器官和肛门周边皮肤的粘膜潮湿区是一个常见的部位^[2]。人是人乳头状瘤病毒的唯一宿主,因为上皮组织是人乳头状瘤病毒感染的主要部位,所以对人乳头状瘤病毒的治疗主要是去掉疣和人乳头状瘤病毒感染的组织,而不是对人乳头状瘤病毒的病因治疗,因此没有理想的方法有效地解决人乳头状瘤病毒的复发^[3]。为了更进一步了解各种治疗法的优点和缺点,现将临床治疗方式及最新进展概括如下。

1 物理治疗

1.1 冷冻 冷冻是液氮降温的过程,导致细胞内冰晶失水,促使脂蛋白复合物的变形。冷冻治疗法的理论主要是区域内血液循环不良,然后组织坏死,达到治疗目标。虽然肛周尖锐湿疣可以完全切除,且短期疗效较好,但复发率较高,达到60.71%^[4]。同时,其明显的缺点是疼痛对患者的心理和身体有双重影响。

1.2 二氧化碳(CO₂)激光 现今,激光对于尖锐湿疣是一种常用的治疗法,其中CO₂激光是首选。二氧化碳激光器的处理原理是选择性光裂解,可以在短时间内选择性地刺激皮肤色素细胞。在避开对周边正常细胞结构的破坏的基础上,使色素颗粒汽化、碎裂,碎碎的色素颗粒诱发并启动炎症反应,巨噬细胞将其吞噬并排出,达到治疗目标^[5-6]。激光治疗尖锐湿疣疗效明确,但单次治愈率低,易复发。

1.3 电离子 电离治疗法治疗尖锐湿疣的主要原

理是疣组织碳化,但观察者看不见的亚临床感染没法治疗,临床上复发率高。研究指出,ALA-PDT协同电离层疗法治疗尖锐湿疣可明显减少术后复发率,提升效用^[7]。

1.4 温热疗法 温热治疗方法是一项主要利用微波或者红外线辐射等来加热局部或全身的治疗方法,具有安全性好、不良反应小的优点^[8]。有研究阐明温热疗法和10%聚维酮碘结合激光治疗复发性的尖锐湿疣是有效和安全的,优于单独的激光治疗,相当于光动力疗法。

1.5 微波治疗 微波是一种高频电磁波,其中热效应和非热效应致使区域内组织凝固和剥脱,进而消除疣^[9]。微波治疗过程中不产生刺激性气味、烟尘少、出血少,被广泛应用于临床。许多文献都报道了微波与咪喹莫特联合治疗与微波治疗的优点。

1.6 光动力治疗 近年,5-氨基酮戊酸光动力疗法(ALA-PDT)受到越来越多的注意。它促使细胞坏死和凋亡,杀死人乳头状瘤病毒感染的细胞,尤其是亚临床和潜伏感染。肖峰^[10]研究表明CO₂激光照射联合ALA-PDT治疗后复发率为6.45%,不良反应达到了9.68%,但通过合理的处理均能够解除。杨蓉弟等^[11]对28例尖锐湿疣患者进行了光动力疗法,疣体祛除率是96.4%,复发率是6.86%,并且不良反应小。因此ALA-PDT尤其适用于治疗尿道、宫颈以及肛管腔口等隐蔽病灶疣体,从而提高了其临床选择性。

2 外用药物治疗

2.1 鬼臼毒素 鬼臼毒素主要效用于有丝分裂中期(M期),产生白细胞介素(IL-1)和IL-2,有利于

作者简介:邵雪杰(1989-),女,硕士研究生,研究方向:皮肤性病学。

通讯作者:谷朝霞,E-mail:guzhaoxia1973@163.com。

巨噬细胞增殖,最后致使疣体坏死和剥脱。Longstaff E等在受累区域应用0.5%的鬼臼毒素溶液治疗尖锐湿疣的效果明显。Komericki P等人评论5%咪喹莫特软膏和0.5%鬼臼毒素溶液的药效和安全性。鬼臼毒素组的基线疣清除率为72%(18/25),咪喹莫特组为75%(15/20),两者的治疗效果明显,但0.5%鬼臼毒素溶液的临床疗效更安全,副作用更小。

2.2 茶多酚 茶多酚是茶中含有的多羟基酚类化合物的总称,可增强凋亡细胞蛋白酶的活性,诱导肿瘤细胞凋亡和裂解,抑制肿瘤细胞的生长;并且茶多酚拥有很强的抗病毒作用。Stockfleth等人^[12]用15%复合茶多酚乳膏治疗尖锐湿疣。疣体清除率与咪喹莫特、叶脂相像,复发率较低。茶多酚可通过抑止增殖、诱发凋亡和抑制hpv基因表达来治疗生殖器疣^[13]。

2.3 咪喹莫特 咪喹莫特作为一种外用药物,兼有抗肿瘤和抗病毒活性,可诱导多种细胞因子。此外,咪喹莫特可间接导致Th1细胞诱导的细胞免疫反应。洪洁敏^[14]显示,使用咪喹莫特软膏治疗宫颈尖锐湿疣伴高危HPV感染患者,临床疗效比较准确,能有效降低HPV-DNA病毒载量和复发率,具有较高的安全性。

2.4 中药鸦胆子 鸦胆子油乳剂颗粒通过破坏细胞膜进入细胞质,破坏癌细胞的脱氧核糖核酸合成,同时使细胞核收缩、细胞坏死、脱落,从而损害核内线粒体、粗面内质网、核膜和染色质,进而治疗尖锐湿疣。王刚生等^[15]选用复方鸦胆子提取物治疗尖锐湿疣60例。2毫米以下尖锐湿疣治愈率为92.31%。2~5mm范围内的湿疣治愈率为72.34%。无红肿、水肿、溃疡等副作用。

2.5 干扰素 干扰素有免疫调节、抗肿瘤和抗病毒等生物功能,在临床上被使用于宫颈CIN和宫颈HPV感染的治疗,因其特异性差,部分HPV对其治疗有耐受性,单用干扰素凝胶治疗HPV感染有一定的局限性^[16]。郭冬梅^[3]把87例肛周部位的尖锐湿疣进行液氮冷冻和联合重组人 α -2b干扰素凝胶,分析两组治疗的结果,联合治疗后白细胞介素(IL)-18;IL-6和hs-CRP具有较低的指数和较高的总有效率(95.45%VS81.40%)、复发率较低(2.27%VS11.63%)、不良反应率更低(6.82%VS16.28%),重组人 α -2b干扰素凝胶和液氮冷冻联合使用于肛周部位的尖锐湿疣患者,效果满意,可减少复发率和不良反应,提高患者的生活质量。

3 系统药物治疗

3.1 卡介菌多糖核酸 卡介菌多糖核酸(BCG-PSN)是从BCG中得到的一种多糖核酸,兼有免疫调节功能^[17]。沈玉亮^[18]研究用激光治疗尖锐湿疣,治愈率62.9%,复发率37.1%;激光协同卡介菌多糖核酸治疗尖锐湿疣的治愈率为85.3%,复发率14.7%,激光术后联合卡介菌多糖核酸注射液可提高治愈率,降低复发率,它安全、方便、经济,值得临床治疗。

3.2 胸腺五肽 胸腺五肽(TP5)是一种免疫双向可调剂。能诱发和促使T淋巴细胞及其亚群的分化、成熟和活化,调节T淋巴细胞比重,使CD+4/CD+8趋向正常;有丝分裂原触发后能有利于外周血T淋巴细胞成熟,它还增大了各种淋巴因子(如:干扰素 α 、干扰素 γ 、白介素-2和白介素-3)的分泌和T细胞上淋巴因子的受体水平,这些细胞是在激活各种抗原或有丝分裂原后形成的。方学哲等对35例采用胸腺五肽肌内注射联合二氧化碳激光治疗,治愈率为85.71%;35例采用二氧化碳激光治疗,治愈率为51.43%。由于其治愈率高、且无突出全身不良反应、患者的依从性好,值得临床运用。

3.3 甘露聚糖肽 甘露聚糖肽是一种相对分子质量为 70×10^3 的 α 甘露聚糖肽,它也是一种链球菌制剂。具有较强的抵抗病毒活性,可增加T细胞、自然杀伤细胞和淋巴因子激活杀伤细胞的活性。刘艳等^[19]研究结果显示甘露聚糖肽能明显提升放疗尖锐湿疣的痊愈率[OR 3.05, 95% CI(2.24~4.15), $P < 0.01$]和总有效率[OR 2.36, 95% CI(1.28~4.35), $P < 0.01$]。同时,可预防疣体的复发[OR 0.31, 95% CI(0.23~0.41), $P < 0.01$]。然而,在使用过程中,它会引起低热和中度发热及其他不良反应,大多在37~38℃,持续1~3d。症状轻微,发热可自行舒缓,不影响治疗过程。

4 预防

4.1 性健康知识教育 不断加强性健康知识的教育,减少不安全的两性关系。

4.2 安全套 避孕套可以降低生殖器官感染hpv的危险性,同时减少hpv相关疾病(CA)的可能性。但如果没有安全套覆盖范围,也许仍会感染人乳头状瘤病原体。

4.3 HPV疫苗 人类是hpv的唯一宿主。现今,用分子生物学技术将人乳头状瘤病毒分作100多种亚型。引起CA的主要病原体有hpv-6、11、16、18等。

hpv 主要感染上皮组织。hpv-16、18、45 和 56 是最常见的高危型宫颈癌。hpv 疫苗能有效预防某些类别的 hpv 感染,但不可用于治疗 hpv 感染和现有的 CA。目前,美国已准许三种 hpv 疫苗:预防 16 型和 18 型 hpv 感染的二价疫苗;四价的疫苗用作预防 HPV 6、11、16 和 18 类型感染;九价疫苗可预防 6、11、16、18、31、33、45、52、58 型人乳头状瘤病毒原体感染,其中二价疫苗已在中国销售。妇女可以接种任何人乳头瘤病毒疫苗,而男性推荐四价或九价人乳头瘤病毒疫苗,这间接降低了妇女感染人乳头瘤病毒的风险。据估计,疫苗接种年龄为 11~12 岁,最早可低至 9 岁。补充疫苗接种可在疫苗系列未完成或 13 至 26 岁未接种的前提下进行。26 岁以前的疫苗接种包括免疫缺陷者(包括艾滋病毒感染者)和与未接种人乳头瘤病毒疫苗的男性发生性关系的男性(MSM)。现今,我国 hpv 疫苗的应用时间还较为短,长期大规模临床评价和不良反应监测数据受限,需要进一步验证^[20]。

5 结语

CA 是一种由人乳头状瘤病毒感染引起的皮肤和粘膜增生性疾病。近来,我国性传播疾病发病率跃居第二位。由于 CA 的发生率和复发率较高,因此有许多治疗方法可以治疗 CA。相对来说其他治疗方法而言,光动力治疗 CA 的复发率较低,它能大幅降低疾病的复发率,从而减轻患者复发的苦恼。预防对于 CA 病人来说也是至关重要的一步,疫苗的产生为 CA 的预防打开了新的大门。随着社会的进步,许多治疗方法不断完善和升级。我确信在不远的未来会有更科学和有效的治疗方法来控制 CA 的扩散和流行。

参考文献

[1] CHOKOEVA A A, WOLLINA U, LOTTI T, et al. Para-And Intra-urethral Penile Tumor-Like Condilomatosis: Open Access Macedonian[J]. Journal of Medical Sciences, 2018, 6(1): 110-111.
[2] JORDAN K, KASPER C, SCHMOLL H J. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: current and new standards in the antiemetic prophylaxis and treatment[J]. European Journal of Cancer, 2005, 41(2): 199-205.
[3] 郭冬梅. 重组人 α -2b 干扰素凝胶联合液氮冷冻治疗肛周尖锐湿疣[J]. 深圳中西医结合杂志, 2018(15): 164-166.
[4] 康潇潇, 樊靖华, 赵丽敏. 液氮冷冻联合中药派特灵预防肛周尖

锐湿疣复发的疗效观察[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2018(4): 359-361.
[5] ZENG Y, ZHENG Y Q, WANG L. Vagarious successful treatment of recalcitrant warts in combination with CO₂ laser and imiquimod 5% cream[J]. Journal of Cosmetic & Laser Therapy, 2014, 16(6): 311-313.
[6] 徐学刚. 超脉冲 CO₂ 点阵激光对皮肤作用研究[D]. 吉林: 吉林大学, 2011.
[7] 孟亚东, 宋万里, 黄玉娟, 等. 盐酸氨酮戊酸光动力疗法联合多功能电离子治疗仪治疗尖锐湿疣的疗效观察[J]. 中国医师进修杂志, 2014, 37(36): 3-5.
[8] 孙明强, 王贺, 管秀好, 等. 温热疗法对孢子丝菌模型小鼠皮局部免疫微环境影响[J]. 临床军医杂志, 2018(11): 1340-1342.
[9] 陈慧, 陈静. 派特灵与 CO₂ 激光治疗男性尖锐湿疣的临床效果对比[J]. 中国性科学, 2014(6): 61-63.
[10] 肖锋. 光动力疗法联合 CO₂ 激光治疗尖锐湿疣疗效探讨[J]. 江西医药, 2018(4): 373-374.
[11] 杨蓉弟, 杨毅. 外用盐酸氨酮戊酸散光动力疗法(ALA-PDT)治疗尖锐湿疣与常规治疗的临床疗效评价[J]. 华西医学, 2009(6): 1466-1467.
[12] STOCKFLETH E, MEYER T. The use of sinecatechins (polyphenon E) ointment for treatment of external genital warts [J]. Expert Opin Biol Ther, 2012, 12(6): 783-793.
[13] STOCKFLETH E, MEYER T. Sinecatechins (Polyphenon E) ointment for treatment of external genital warts and possible future indications[J]. Expert Opinion on Biological Therapy, 2014, 14(7): 1033-1043.
[14] 洪劫敏. 咪喹莫特对高危型人乳头瘤病毒感染的宫颈尖锐湿疣患者的临床疗效及其对 HPV-DNA 的影响[J]. 抗感染药学, 2017(3): 719-720.
[15] 王刚生. 复方鸦胆子提取液治疗尖锐湿疣 60 例[A]. 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会.
[16] SEN E M. Efficacy of two commercial preparations of interferon-alpha on human papillomavirus replication[J]. Anticancer Research, 2014, 2(2005): 1091-1100.
[17] CAUDA R, TYRING S K, GROSSI C E, et al. Patients with condyloma acuminatum exhibit decreased interleukin-2 and interferon gamma production and depressed natural killer activity[J]. Journal of Clinical Immunology, 1987, 7(4): 304-311.
[18] 沈玉亮. 激光术后联合卡介菌多糖核酸治疗尖锐湿疣疗效观察[J]. 海峡预防医学杂志, 2016, 22(3): 105-106.
[19] 刘艳, 黄晶, 路永红, 等. 甘露聚糖肽辅助治疗尖锐湿疣的系统评价[J]. 医学综述, 2012, 18(18): 3071-3074.
[20] MANHART L E, KOUTSKY L A. Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A meta-analysis[J]. Sexually Transmitted Diseases, 2002, 29(11): 725-735.

(收稿日期: 2019-03-19 本文编辑: 张作虎)